

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



IL SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA (parte 2)

Maria Cecilia Giron

Farmacologia

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Università di Padova



- ❖ Se sono **note** in letteratura
- ❖ Se dipendono da un **utilizzo inappropriato** in base alle evidenze (es. **off-label**)
- ❖ Se dipendono da possibili **interazioni tra farmaci**
- ❖ Se il paziente aveva manifestato **allergie o precedenti risposte nocive** al farmaco e non si è effettuata un'anamnesi corretta
- ❖ Se il paziente ha **condizioni predisponenti** (es patologia renale, epatica o cardiaca, malnutrizione, etc..)



- ❖ Somministrazione di **penicilline o macrolidi** in paziente con storia di **allergia documentata**
- ❖ **Warfarin o eparina** in paziente con test positivo per il **sangue occulto** e rischio di aumento INR
- ❖ Somministrazione di **metoclopramide** a paziente parkinsoniano
- ❖ Sovradosaggio di **oppioidi** con **sedazione** e depressione respiratoria
- ❖ Uso concomitante di **farmaci psicotropi** (oppioidi, BZD, TCA, neurolettici) e **sedazione eccessiva, ipotermia, confusione.**



- **Tipo A (*Augmented*):** ~80% delle ADR; **bassa mortalità**; dipendono da **dose e suscettibilità individuale**
 - **Comuni; prevedibili** (*e quindi evitabili*) in base alle caratteristiche del farmaco; **dose-dipendenti**; possono verificarsi **in qualsiasi individuo** a dosi adeguate
 - **Correlate** alle note **azioni farmacologiche** del farmaco
 - **Possono derivare da:** eccessiva azione farmacologica; azione del farmaco che si esplica su sistemi diversi da quello dove si intendeva intervenire
 - Spesso causate da **interazioni metaboliche**
 - **Tra farmaci**; tra **farmaci e erbe medicinali** (es. iperico) o **sostanze di uso voluttuario** (es. *etanolo*) o **cibo** (es. succo di pompelmo)
 - Di solito **note prima** dell'immissione in commercio di un farmaco
 - Spesso **riproducibili negli animali** da esperimento
 - In generale, **reversibili** alla sospensione del trattamento e **gestibili** con **riduzione della dose o sospensione del farmaco**



- Ipoglicemia con *insulina*; emorragie con anticoagulanti; ipotensione con antiipertensivi
- Depressione respiratoria, stipsi e ritenzione urinaria con analgesici oppioidi (*morfina*)
- Ulcera peptica con FANS
- Broncospasmo con β -bloccanti (non selettivi)
- Diarrea con antibatterici (a largo spettro)
- Osteoporosi con glucocorticoidi (alte dosi, terapie prolungate)



Tipo B (*Bizarre*): ~20% delle ADR; elevata mortalità

- **Non comuni e imprevedibili**; spesso **scarsamente correlate con la dose**
- Si verificano solo **in una piccola percentuale di individui** con una **specificità predisposizione** (possono risultare da **meccanismi immuni o genetici**)
- **Non correlate** alle note **azioni farmacologiche** del farmaco (*non rappresentano un'estensione dell'azione farmacologica*), danno luogo a **reazioni spesso gravi**; spesso causano **danni irreversibili**
- Difficili da identificare durante la sperimentazione preclinica (**raramente riproducibili negli animali** da esperimento) e clinica di un farmaco
- Generalmente sono **gestibili** con **sospensione immediata** del **farmaco**, la cui **futura somministrazione** dovrà essere **evitata** nei pazienti suscettibili
- **Reazioni non immuno-mediate**
 - Effetti teratogeni
 - Reazioni idiosincrasiche (dovute a difetti genetici dell'individuo)
 - Reazioni pseudoallergiche; intolleranze
- **Reazioni immuno-mediate**
 - Reazioni allergiche o di ipersensibilità (Tipo I, II, III e IV) ed autoimmuni
 - Immunosoppressione



TIPO DI ADR	CARATTERISTICHE
ADR di tipo C (chronic)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sono conseguenti all'uso di un farmaco per periodi prolungati e possono caratterizzarsi come una vera e propria malattia o come una aumentata incidenza di una malattia verso cui esiste già una predisposizione individuale (es. aumento di incidenza di tumori della mammella, complicanze tromboemboliche indotte da contraccettivi orali) ▪ La tardiva insorgenza della malattia può rendere difficile riconoscerla come una patologia causata dal farmaco ▪ Può essere talvolta difficile dimostrare la coincidenza e la causalità; di solito dose- e tempo-dipendenza <p>Esempio: discinesia tardiva da un uso protratto di neurolettici; insufficienza renale da FANS</p>
ADR di tipo D (delayed)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sono ADR ad insorgenza tardiva, ▪ Non è possibile osservarle nelle fasi della sperimentazione pre-marketing e non è facile riconoscerne l'origine farmacologica <p>Esempio: linfoma da farmaci immunosoppressivi; discinesia tardiva da antipsicotici</p>
ADR di tipo E (end of use)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sono reazioni poco frequenti e causate dalla sospensione brusca della assunzione del farmaco. In genere tali ADR si verificano quando: <ol style="list-style-type: none"> a) l'emivita del farmaco sospettato è sufficientemente breve b) il trattamento con esso è stato sufficientemente prolungato da determinare meccanismi di dipendenza fisica c) la sospensione del farmaco è brusca <p>Esempio: convulsioni da benzodiazepine, sindrome da astinenza da oppioidi</p>
ADR di tipo F (failure)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rappresentano gli inaspettati fallimenti di una terapia con un farmaco. Le cause più frequenti di questo insuccesso sono: <ol style="list-style-type: none"> a) le interazioni tra farmaci b) gli errori nel processo di produzione di un lotto di farmaco c) i polimorfismi genetici influenzanti la farmacocinetica o la farmacodinamica <p>Esempio: ridotto effetto anticoagulante dall'uso associato di warfarina e carbamazepina; contraccettivi orali + iperico</p>



Aziende
Farmaceutiche

Autorità
Nazionali

Agenzia Europea
Medicinali

I sistemi di qualità devono :

- formare parte integrante del sistema di farmacovigilanza
- basarsi sulla **pianificazione, aderenza, controllo, assicurazione e miglioramenti** della qualità

Indicatori di prestazione: Per monitorare in modo continuo lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza





Tutti gli **elementi**, i **requisiti** e le **disposizioni** adottate per il sistema di qualità devono essere documentati in modo sistematico e ordinato

Tutte le **persone** che intervengono nei processi sono responsabili del buon funzionamento dei sistemi di qualità

Requisiti minimi dei sistemi di qualità



Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV) con autorità sufficiente per influire sul funzionamento del sistema di qualità e delle attività di FV



Art. 101 Direttiva 2010/84

Gli Stati membri sottopongono il loro sistema di farmacovigilanza a revisioni regolari e riferiscono i risultati alla **Commissione Europea** entro il **21 settembre 2013** e in seguito ogni due anni



Definition:

Information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which **suggests a new potentially causal association**, or a **new aspect of a known association**, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood **to justify verificatory action**.

Report of the Council for International Organisations of Medical Sciences Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010)



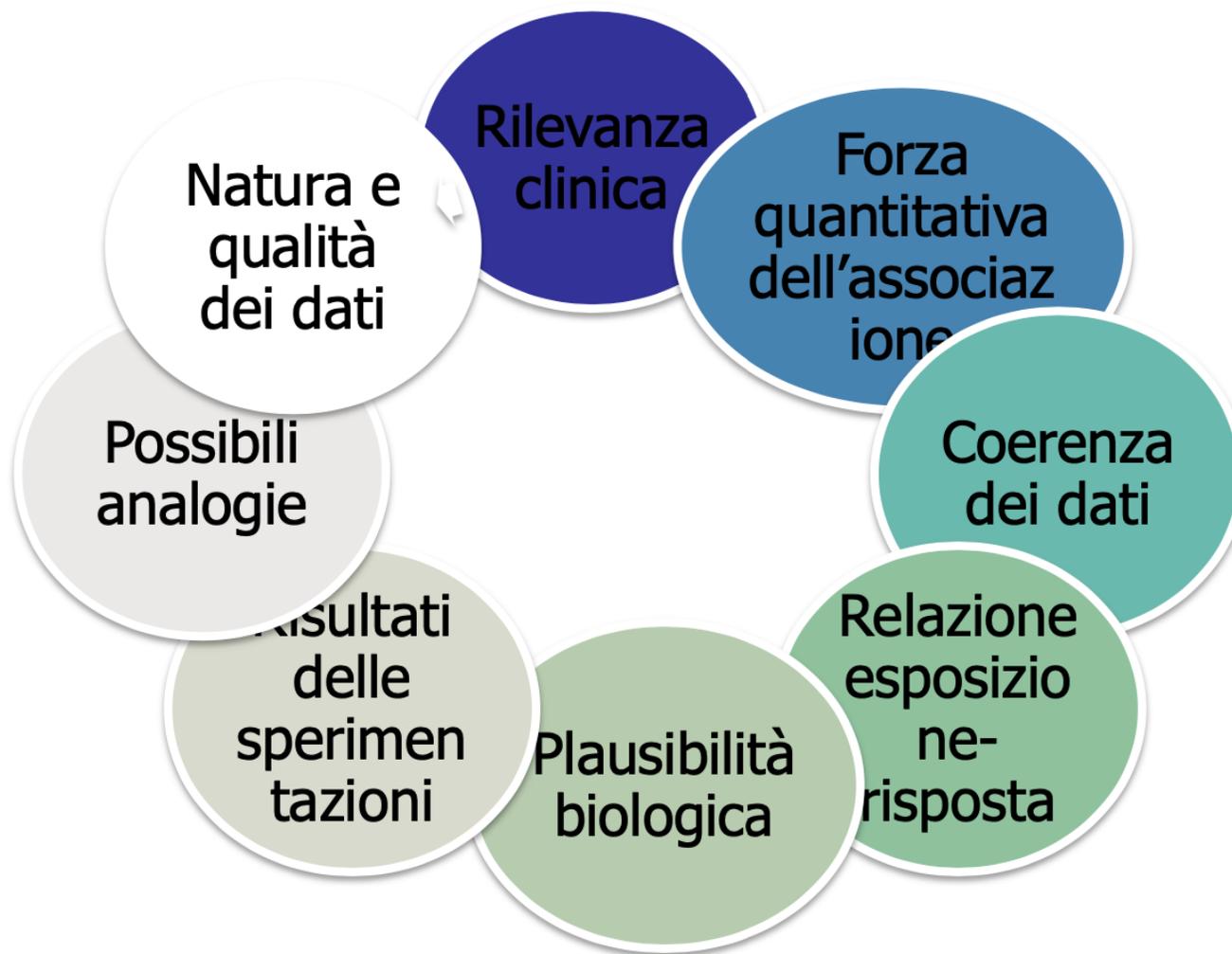
È una ipotesi (sospetto più o meno forte) di una possibile correlazione farmaco-evento avverso,

- non stabilisce che tra il farmaco e l'evento c'è una correlazione causale,
- **ma suggerisce** che sono **necessarie ulteriori indagini** per chiarire l'associazione osservata

Report of the Council for International Organisations of Medical Sciences Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010)



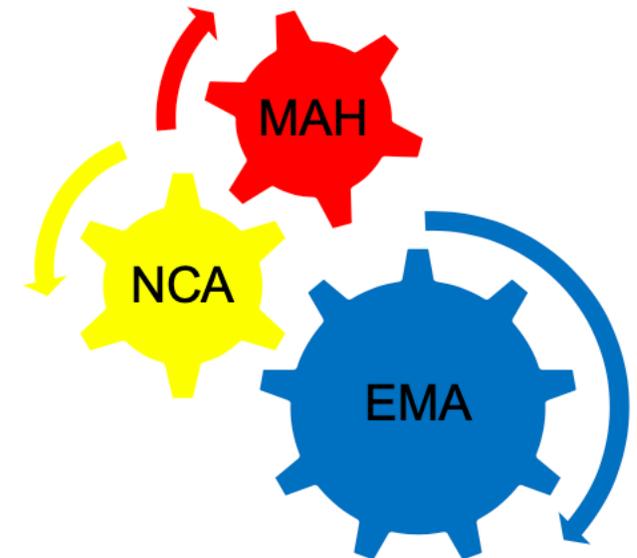
Il processo di gestione dei segnali... tramite una metodologia riconosciuta





I titolari di AIC (**MAH**), l'Agencia europea dei medicinali (**EMA**) e le National Competent Authorities (**NCA**) sono tenuti a:

- **eseguire** un continuo monitoraggio dei dati in Eudravigilance (EV)
- **cooperare** nel monitoraggio dei dati in EV
- **scambio di informazioni** su emerging safety issue





Differenze tra NAP (dir. 2001/83) e CAP (reg. 726/2004)

- **NAP**: il monitoraggio dei dati in EV è effettuato dagli Stati membri nominati come leader e co-leader per il monitoraggio di tali sostanze in EV
- **CAP**: il monitoraggio dei dati in EV è effettuato dall'EMA insieme al Rapporteur del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

Tutti gli Stati membri sono responsabili del monitoraggio dei dati di EudraVIGILANCE

Nationally Authorised Product (NAP)
Centrally-Authorised Procedure (CAP)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Differenze

– NAP: il m
leader e co

23 March 2020
EMA/509378/2019

ati come

– CAP: il m
PRAC (Phar

EudraVigilance Operational Plan
Milestones 2020 to 2022

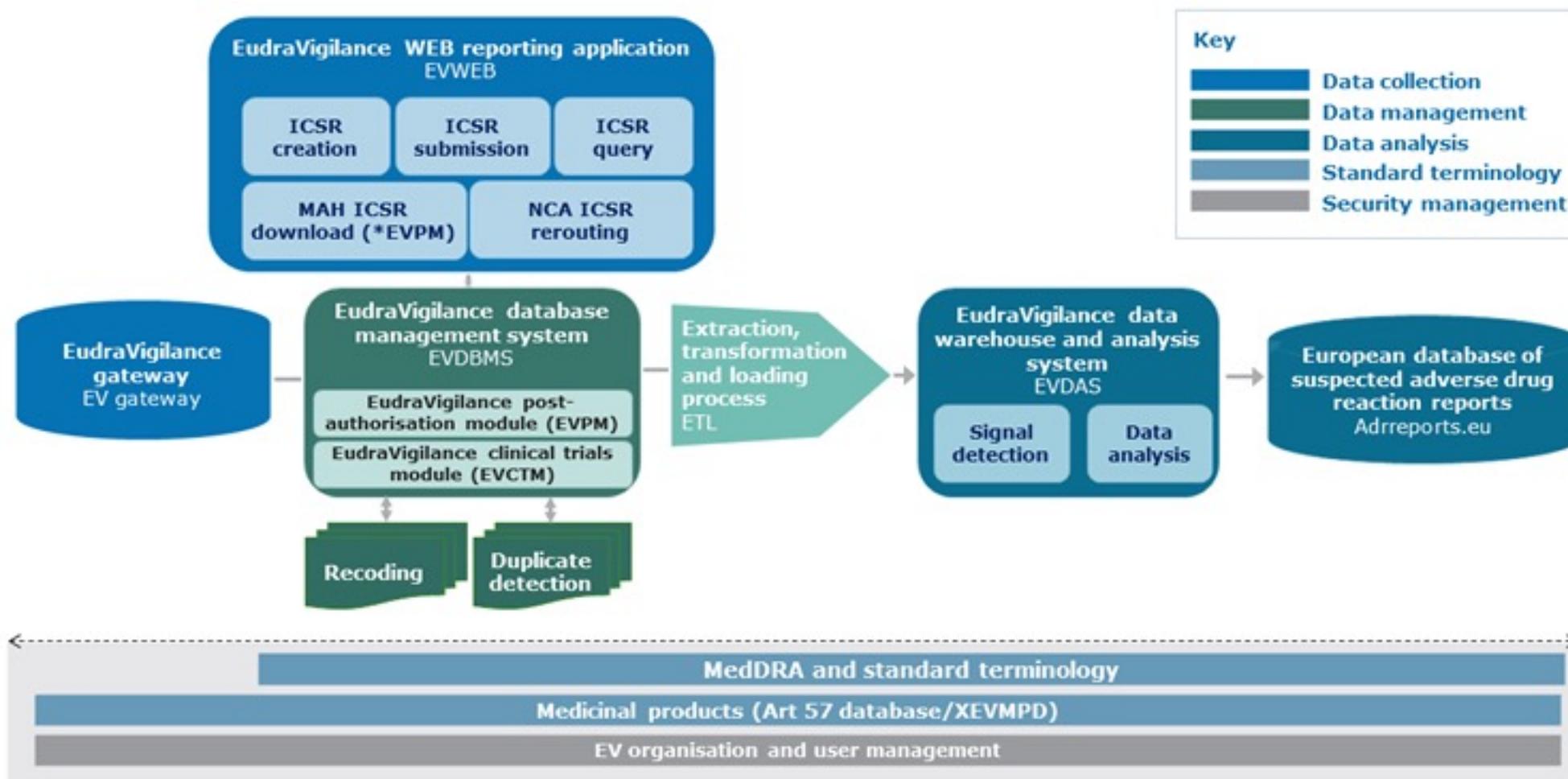
orteur del

Tutti gli S



EudraVIGILANCE

... con ruoli e responsabilità ben definiti



ICSR = Individual Case Safety Report
 EVDAS = EudraVigilance Data Analysis System
 MedDRA = Medical dictionary for regulatory activities

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>



1. Detection

2. Validation and Confirmation

3. Analysis and Prioritisation

4. Recommendation for action

5. Exchange of information



- The evaluation of safety signals is part of **routine pharmacovigilance** and is essential to ensuring that regulatory authorities have the most up-to-date information on a medicine's benefits and risks.
- The **Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)** is responsible for the analysis, prioritization and assessment of validated signals, resulting in a PRAC recommendation. These **recommendations can cover any medicine with a valid marketing authorisation in the EU**, including nationally and centrally authorised medicines.



In cases where a causal relationship is confirmed or considered likely: **further information** or **Regulatory action**

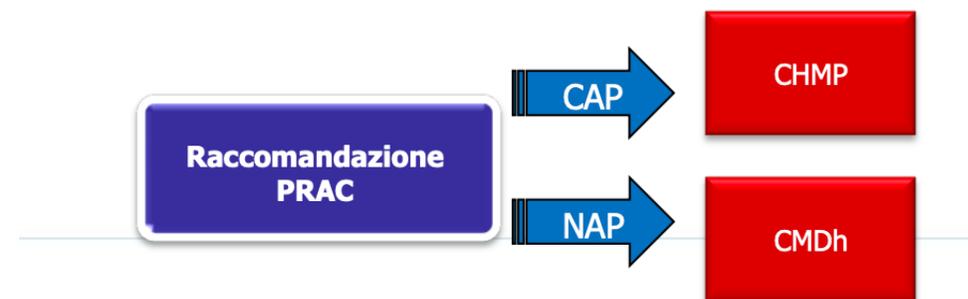
1. PRAC recommendations to supply additional information are actionable directly by the MAHs concerned.
2. PRAC recommendations for regulatory action concerning centrally authorised medicines are submitted to the CHMP for endorsement.
3. PRAC recommendations for regulatory action concerning nationally authorised medicines are submitted to the CMDh.

MAH = titolari di AIC

PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh = Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human





After this, MAHs are expected to take action according to the recommendations.

The Agency publishes PRAC recommendations every month under PRAC recommendations on safety signals.

MAHs should monitor the information on EMA web site regularly to keep informed about the PRAC recommendations concerning their products.

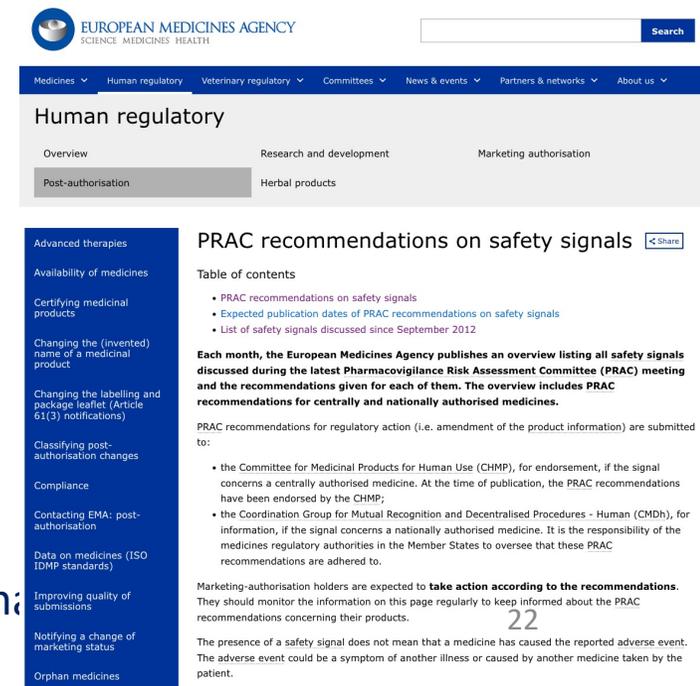
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

MAH = titolari di AIC

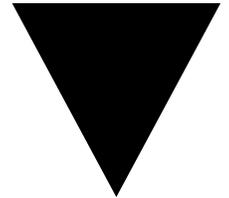
PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh = Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – hum;



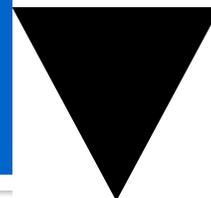
The screenshot shows the EMA website interface. At the top, there is a search bar and navigation menus for 'Medicines', 'Human regulatory', 'Veterinary regulatory', 'Committees', 'News & events', 'Partners & networks', and 'About us'. The main content area is titled 'Human regulatory' and includes sub-sections for 'Overview', 'Research and development', and 'Marketing authorisation'. Under 'Marketing authorisation', there is a sub-section for 'Post-authorisation' which includes 'Herbal products'. A sidebar on the left lists various topics such as 'Advanced therapies', 'Availability of medicines', 'Certifying medicinal products', etc. The main content area displays the title 'PRAC recommendations on safety signals' with a 'Share' button. Below the title is a 'Table of contents' with three bullet points: 'PRAC recommendations on safety signals', 'Expected publication dates of PRAC recommendations on safety signals', and 'List of safety signals discussed since September 2012'. A paragraph follows, stating: 'Each month, the European Medicines Agency publishes an overview listing all safety signals discussed during the latest Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) meeting and the recommendations given for each of them. The overview includes PRAC recommendations for centrally and nationally authorised medicines.' Below this, it says 'PRAC recommendations for regulatory action (i.e. amendment of the product information) are submitted to:' followed by a list of entities: 'the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), for endorsement, if the signal concerns a centrally authorised medicine. At the time of publication, the PRAC recommendations have been endorsed by the CHMP;' and 'the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh), for information, if the signal concerns a nationally authorised medicine. It is the responsibility of the medicines regulatory authorities in the Member States to oversee that these PRAC recommendations are adhered to.' At the bottom, it states: 'Marketing-authorisation holders are expected to take action according to the recommendations. They should monitor the information on this page regularly to keep informed about the PRAC recommendations concerning their products.' The page number '22' is visible at the bottom right.



- medicinali contenenti **nuove sostanze attive** autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- **medicinali biologici** (quali i vaccini e i derivati del plasma) e **biosimilari** con dati post commercializzazione limitati;
- prodotti la cui **autorizzazione è subordinata** a particolari condizioni o autorizzati in circostanze eccezionali;
- **medicinali soggetti a studi sulla sicurezza** dopo la concessione dell'AIC.
- ulteriori medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio aggiuntivo dietro **decisione PRAC dell'EMA**



Agenzia Italiana
del Farmaco



home > Sicurezza dei farmaci > Monitoraggio addizionale

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-addizionale>

Monitoraggio addizionale

Sono medicinali oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle agenzie regolatorie. Si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- tutti i medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma), inclusi i biosimilari, autorizzati dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a effettuare uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica);
- medicinali la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati) e medicinali autorizzati con obblighi specifici sulla registrazione o il monitoraggio di sospette reazioni avverse al farmaco.

Ulteriori medicinali possono essere sottoposti a monitoraggio addizionale dietro decisione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Tali medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, da includere nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto insieme ad una dicitura standard per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco in questione è soggetto a monitoraggio addizionale.




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

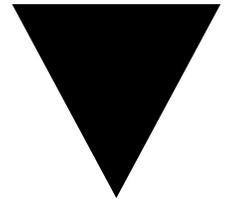
Search

Medicines ▾ Human regulatory Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

Human regulatory

Overview Research and development Marketing authorisation

Post-authorisation Herbal products



- Advanced therapies
- Availability of medicines
- Certifying medicinal products
- Changing the (invented) name of a medicinal product
- Changing the labelling and package leaflet (Article 61(3) notifications)
- Classifying post-authorisation changes
- Compliance
- Contacting EMA: post-authorisation
- Data on medicines (ISO IDMP standards)
- Improving quality of submissions
- Notifying a change of marketing status
- Orphan medicines
- Paediatric medicines

List of medicines under additional monitoring

[← Share](#)

The list of medicines under additional monitoring includes medicines authorised in the European Union (EU) that are being monitored particularly closely by regulatory authorities. Medicines under additional monitoring have a black inverted triangle displayed in their package leaflet and summary of product characteristics, together with a short sentence explaining what the triangle means.

The list includes centrally and nationally authorised medicines in the following categories:

- medicines that contain a new active substance that was not contained in any authorised medicine in the EU on 1 January 2011;
- biological medicines authorised after 1 January 2011 - this applies to all biological medicines including biosimilars;
- medicines for which the marketing-authorisation holder is required to carry out a post-authorisation safety study (PASS);
- medicines given conditional approval or authorised under exceptional circumstances and medicines authorised with specific obligations on the recording or monitoring of suspected adverse drug reactions.

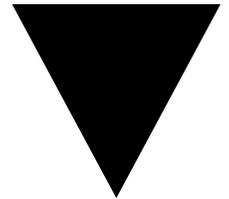
Update - Summary of changes in December 2022

The following CAPs have been added to the list:

- Qdenga – New biological

The following CAPs have been removed from the list:

- Caprelsa - Switch to non-conditional Marketing Authorisation
- Xarelto – PASS completed
- Steglujan - Five years following its authorisation (April 2018)
- Shingrix - Five years following its authorisation (April 2018)



Human regulatory

- Overview
- Research and development
- Marketing authorisation
- Post-authorisation
- Herbal products

- Advanced therapies
- Availability of medicines
- Certifying medicinal products
- Changing the (invented) name of a medicinal product
- Changing the labelling and package leaflet (Article 61(3) notifications)
- Classifying post-authorisation changes
- Compliance
- Contacting EMA: post-authorisation
- Data on medicines (ISO IDMP standards)
- Improving quality of submissions
- Notifying a change of marketing status
- Orphan medicines
- Paediatric medicines
- Parallel distribution
- Patient registries
- Pharmacovigilance

Medicines under additional monitoring Share

Table of contents

- What the black triangle means
- Medicines subject to additional monitoring
- List of medicines under additional monitoring
- Why medicines are monitored after authorisation
- Reporting side effects
- Review of the scheme

In the European Union (EU), medicines that are being monitored particularly closely by regulatory authorities are labelled with a black inverted triangle (▼) in the product information. These medicines are described as being under 'additional monitoring'. The European Medicines Agency (EMA) maintains a list of all medicines that are under additional monitoring in the EU.

Medicines under additional monitoring have a black inverted triangle displayed in their **package leaflet** and in the information for healthcare professionals called the **summary of product characteristics**, together with a short sentence explaining what the triangle means:

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring.

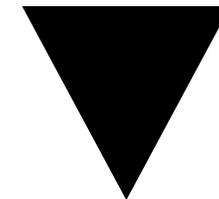
The symbol does not appear on the outer packaging or labelling of medicines.

Additional monitoring aims to **enhance reporting of suspected adverse drug reactions** for medicines for which the clinical evidence base is less well developed. The main goals are to collect information as early as possible to further inform the safe and effective use of these medicines and their benefit-risk profile when used in everyday medical practice.

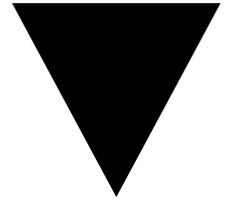
The concept of additional monitoring was introduced by the 2010 **pharmacovigilance legislation**, which came into effect in July 2012. The black triangle started appearing in the **package leaflets** of the medicines concerned from the autumn of 2013.

What the black triangle means

All medicines are carefully monitored after they are placed on the EU market. If a medicine is labelled with the black triangle, this means that it is being **monitored even more intensively** than other



- I medicinali restano soggetti a monitoraggio aggi^zionale per un periodo di **cinque anni o fino a quando non siano state osservate le condizioni** che hanno portato a richiedere il monitoraggio aggi^zionale.
- Il **PRAC** si occupa di stilare ed aggiornare mensilmente le liste dei medicinali soggetti a monitoraggio aggi^zionale che sono pubblicate sul sito dell'EMA.
- La prima lista è stata resa disponibile on line aprile 2013 (**105 medicinali**)



For each medicine, the list shows:

- the invented name;
- the active substance;
- the reason why the medicine is on the list;
- the marketing-authorisation holder;
- a link to the European public assessment report (for centrally authorised medicines)



12 December 2022
EMA/245297/2013 Rev. 106*
Human Medicines Division

List of medicinal products under additional monitoring

Related Information:

[Additional monitoring explained:](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring)
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>

[Good Pharmacovigilance Practice Module on additional monitoring:](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices)
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

For the UK, as from 1st January 2021, EU Law applies only to the territory of Northern Ireland (NI) to the extent foreseen in the Protocol on Ireland/NI

To note: All products added to the list in December 2022 are shown in red font. All products removed from the list are shown with a strikethrough for the period of one month after which they are excluded. For products newly added to the list, EMA will update the 'Product details' section of the medicine page on EMA's corporate website when it publishes the revised summary of product characteristics.

For each medicine, the list shows:

- the invented name;
- the active substance;
- the reason why the medicine is on the list;
- the marketing-authorisation holder;
- a link to the European public assessment report (for centrally authorised medicines)
- date of inclusion

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands
Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union 

Product name	Active substance (s)	Reason (s) on list	Marketing authorisation holder (s)	Link to product information	Date of inclusion
Abevmy	bevacizumab	New biological	Mylan IRE Healthcare Limited	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abevmy-epar-product-information_en.pdf	May/21
Abecma	idecabtagene vicleucel	New biological, new active substance, conditional marketing authorisation, PASS ¹	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf	September 2021
Adakveo	crizanlizumab	New biological, new active substance, conditional marketing authorisation	Novartis Europharm Limited	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_en.pdf	November 2020
Adcetris	Brentuximab vedotin	Conditional marketing authorisation	Takeda Pharma A/S	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_en.pdf	April 2013
Adynovi	Rurioctocog alfa peqol	PASS ¹	Baxalta Innovations GmbH	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_en.pdf	January 2018
Adtralza	tralokinumab	New active substance and <i>new biological</i>	Leo Pharma A/S	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_en.pdf	June 2021
Afluria Tetra	Influenza vaccine (split virion, inactivated)	New biological	Seqirus Netherlands B.V.	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?accessid=amis_off_am_ppv&directdisplay=true&mpdidentifier=2613962	September 2020
Aimovig	Erenumab	New active substance and <i>new biological</i>	Novartis Europharm Limited	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf	September 2018
				https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aiovv-epar-product-	



- Nuovo formato e nuovi contenuti, in accordo con il **Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) ICH guideline E2C (R2)**
- Non sono più previsti Addendum Reports, Line Listings e Summary Bridging Reports
- **List of EU reference dates** (EURD -1 April 2013):
 - EU reference dates
 - frequenza di presentazione PSURs
 - Data lock points
- **Deroghe** alla presentazione



Single PSUR Assessment - PRAC

- per principi attivi contenuti in CAP (Centrally Authorised Product) e CAP/NAP (National Authorised Product)
- per principi attivi contenuti in NAP con Data Lock Point (DLP) dopo 31/08/2014

PSUR work sharing and synchronisation project

- per principi attivi contenuti in NAP con DLP prima del 31/08/2014



Risk-management plans (RMPs) include information on:

- a medicine's safety profile;
- how its risks will be prevented or minimised in patients;
- plans for studies and other activities to gain more knowledge about the safety and efficacy of the medicine;
- risk factors for developing side effects;
- measuring the effectiveness of risk-minimisation measures.



All applicants submitting an initial marketing authorisation application (MAA) after 21 July 2012 irrespective of the legal basis of their MAA are required to submit an RMP.

This includes generic MA applications.



- ❖ **Monitorare la sicurezza dei farmaci dopo la loro commercializzazione** è una necessità al fine di confermare, caratterizzare e quantificare i loro **parametri di sicurezza**.
- ❖ Per quanto le **segnalazioni spontanee post-commercializzazione** forniscano importanti segnali sulla sicurezza e rappresentino un **mezzo di sorveglianza continua**, in alcune condizioni si possono **rendere necessari studi strutturati** per la valutazione della sicurezza.
- ❖ Tali studi sono chiamati **PASS – Post Authorization Safety Study**, e hanno lo scopo di **rilevare reazioni avverse non precedentemente identificate** e **confermare il profilo di sicurezza** del prodotto nelle condizioni d'uso approvate per la pratica clinica.



PASS: STUDI POST-AUTORIZZAZIONE SULLA SICUREZZA

STUDI PASS

CATEGORIA 1

Studio imposto dall'autorità competente dell'Unione Europea come condizione per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

CATEGORIA 2

Studio imposto come specifico obbligo nell'ambito di una autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali

CATEGORIA 3

Studio richiesto come parte del Piano di Gestione del Rischio (RMP) al fine di valutare un potenziale problema di sicurezza e l'efficacia delle attività di riduzione del rischio

CATEGORIA 4

Studio condotto volontariamente dal titolare di Autorizzazione all'Immissione in Commercio



PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

EU PAS = European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies; <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>



News

About Us

ENCePP Documents

Training in PhEpi and PV

Code of Conduct

Standards & Guidances

ENCePP Study Seal

Public Consultation

Glossary of terms

Resources Database

Partners forum

EU PAS Register

About EU PAS Register

The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register)

On this page you can register (or resume a draft application for) a new study, update existing study records or search the EU PAS Register.

To **register a new study** please click on 'Add Study' below:
(If this is a study related to the coronavirus pandemic, please include the text **COVID-19** in the study title)

Add Study

To **resume a draft application** saved previously (but not submitted yet) or to amend and re-submit a previously rejected application, please follow the link:
[Resume Draft/Rejected application.](#)

To **update** an existing study record please click on 'Edit Study' below:

Edit Study

To search for registered studies, please click on 'Search' below:

Search

For assistance please contact us at: EU_PAS_Register@ema.europa.eu

PRAC = Pharmacovigilance

EU PAS = European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies; <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>



- ❖ La garanzia della **qualità e della trasparenza** degli **studi PASS** è di fondamentale importanza, poiché rappresentano un valido strumento per poter valutare la sicurezza di un farmaco secondo **uso on-label** ma anche **impieghi off-label** e in **ampie casistiche di pazienti**.
- ❖ Gli studi PASS, infatti, coinvolgono le **popolazioni che possono essere escluse dai RCT** (Randomized Controlled Trial), quali ad esempio pazienti in poli-terapia, con comorbidità, pazienti di particolari gruppi di età e donne in gravidanza.
- ❖ Gli studi PASS, volti a migliorare la conoscenza del profilo di sicurezza dei farmaci, soprattutto se **autorizzati in tempi brevi**, implicano che **ogni nuovo dato di sicurezza** che emerge debba essere **comunicato all'autorità competente** e debba essere **tenuto in considerazione nell'analisi rischio/beneficio del prodotto**.

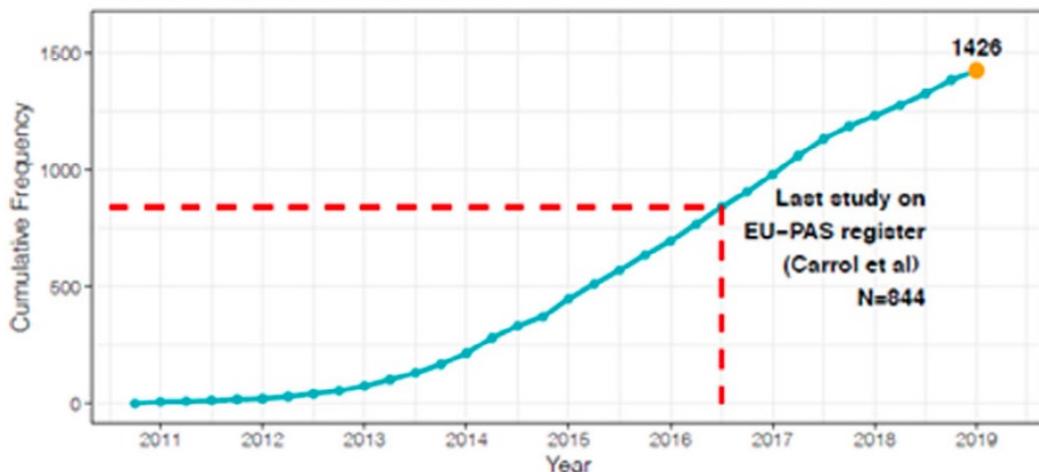


PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

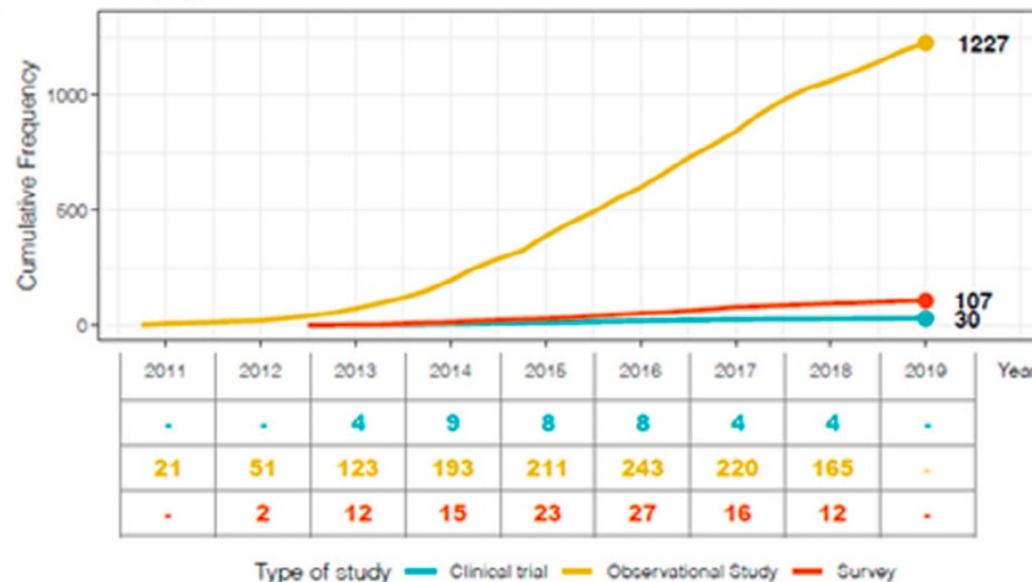
EU PAS = European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies; <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>



(A) Cumulative frequency of studies registered in the EU PAS Register from its inception to 31 Dec 2018



(B) Cumulative frequency of studies in the EU PAS Register: Study type



Sultana J, et al., On behalf the Working Group 3 of ENCePP (Inventory of EU data sources and methodological approaches for multisource studies). Overview of the European post-authorisation study register post-authorization studies performed in Europe from September 2010 to December 2018. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(6):689-705.



PRAC = Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

EU PAS = European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies; <https://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>